

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 89117610.9

51 Int. Cl.⁵: **A61K 31/535 , A61K 31/505 , C07D 475/08**

22 Anmeldetag: 23.09.89

30 Priorität: 01.10.88 DE 3833393

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 11.04.90 Patentblatt 90/15

84 Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH
 Postfach 1755
 D-7950 Biberach 1(DE)

72 Erfinder: Heckel, Armin, Dr. Dipl.-Chem.

Geschwister-Scholl-Strasse 71

D-7950 Biberach 1(DE)

Erfinder: Lebsanft, Jörg, Dr. Dipl.-Biol.

Guardinistrasse 37

D-5300 Bonn 3(DE)

Erfinder: Bamberger, Uwe, Dr.

Grünweiler 90

D-7955 Ochsenhausen(DE)

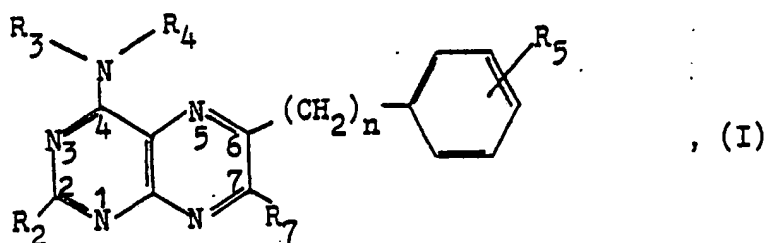
Erfinder: Ramu, Avner, Dr.

36 Hachalutz Street

Jerusalem 96222(IL)

54 Verwendung von Pteridinen zur Verhinderung der primären und sekundären Resistenz bei der Chemotherapie und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

57 Die Erfindung betrifft neue Arzneimittel, enthaltend ein Pteridin der Formel



EP 0 362 645 A2

In der

n die Zahl 0 oder 1,

R₂ und R₇ jeweils eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe,

R₃ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, in welcher mit Ausnahme des zum Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatoms ein oder zwei Kohlenstoffatome durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,

R₄ eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe, in welcher mit Ausnahme des zum Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatoms ein Kohlenstoffatom durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, und

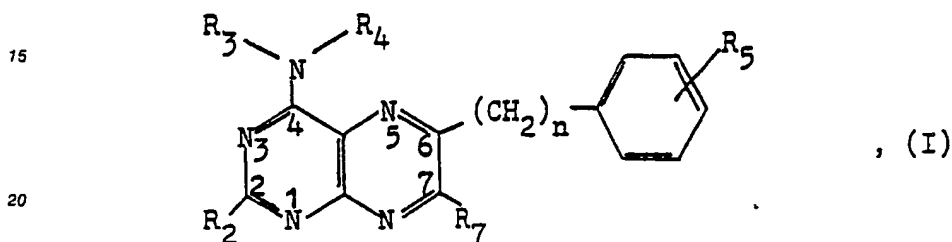
R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,

oder dessen Säureadditionssalze und mindestens ein Chemotherapeuticum aus der Reihe der Naturprodukte, und die neue Verwendung der obigen Pteridine zur Sensibilisierung von Tumoren bei der Chemotherapie mit den vorstehend erwähnten Chemotherapeutica sowie neue Pteridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Pteridine enthaltende Arzneimittel.

Verwendung von Pteridinen zur Verhinderung der primären und sekundären Resistenz bei der Chemotherapie und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Bei der Behandlung von neoplastischen Erkrankungen werden u. a. Naturprodukte, z. B. Vinca Alkaloide wie Vinblastin, Vincristin oder Vindesin, Epipodophyllotoxine wie Etoposid oder Teniposid und Antibiotica wie Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Bleomycin, Mithramycin oder Mitomycin (siehe Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Macmillan Publishing Company, New York, 7. Auflage, Seiten 1240-1247 und 1277-1289 (1985)) eingesetzt. Bei der Chemotherapie mit den oben aufgeführten Substanzen ist häufig zu beobachten, daß die zu behandelnden Tumoren auf Grund einer primären Resistenz oder auf Grund einer sich wegen einer vorgegangenen Therapie gebildeten sekundären Resistenz auf die Therapie nicht ansprechen, oder, daß nach Remission der Tumoren therapieresistente Tumorzellen möglicherweise latent verbleiben. Diese resistente Tumorzellen führen in der Regel zu einem späteren Zeitpunkt zum Rezidiv.

Es wurde gefunden, daß durch die Applikation eines Pteridins der Formel



in der

n die Zahl 0 oder 1,

R₃ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, in welcher mit Ausnahme des zum Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatoms ein oder zwei Kohlenstoffatome durch eine Hydroxygruppe substituiert sind, und

R₄ eine Benzylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, in welcher mit Ausnahme des zum Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatoms ein Kohlenstoffatom durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, oder

R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und

R₄ eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

R₂ und R₇, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe, und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten, eines seiner geometrischen oder optischen Isomeren sowie dessen Säureadditionssalze, insbesondere dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit einer anorganischen oder organischen Säure, resistente Tumore zur Remission gebracht werden.

Durch die vorherige, gleichzeitige oder spätere Gabe eines Pteridins der obigen allgemeinen Formel I oder dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalzes wird erfindungsgemäß eine Sensibilisierung von Tumoren mit einer primären oder sekundären Resistenz gegenüber den oben erwähnten Chemotherapeutica erzielt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher neue Arzneimittel, enthaltend ein Pteridin der obigen allgemeinen Formel I, eines seiner geometrischen oder optischen Isomeren oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalz und mindestens ein Chemotherapeuticum aus der Reihe der Naturprodukte, und die neue Verwendung der obigen Pteridine zur Sensibilisierung von Tumoren bei der Chemotherapie mit den vorstehend erwähnten Chemotherapeutica aus der Reihe der Naturprodukte.

Für die bei der Definition der Reste eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise für

R₂ und R₇ jeweils die der Pyrrolidino-, 2-Methyl-pyrrolidino-, 3-Methyl-pyrrolidino-, 3,3-Dimethyl-pyrrolidino-, 2-Ethyl-pyrrolidino-, 3-Ethyl-pyrrolidino-, 3,3-Diethyl-pyrrolidino-, Piperidino-, 2-Methyl-piperidino-, 3-Methyl-piperidino-, 4-Methyl-piperidino-, 2-Ethyl-piperidino-, 3-Ethyl-piperidino-, 4-Ethyl-piperidino-, 3,5-Dimethyl-piperidino-, 3,5-Diethyl-piperidino-, Morpholino-, 2-Methyl-morpholino-, 2-Ethyl-morpholino-, 3-

- Methyl-morpholino-, 3-Ethyl-morpholino-, 2,6-Dimethyl-morpholino-, cis-2,6-Dimethyl-morpholino-, trans-2,6-Dimethyl-morpholino-, 2,6-Diethyl-morpholino-, cis-2,6-Diethyl-morpholino-, trans-2,6-Diethyl-morpholino-, 3,5-Dimethyl-morpholino- oder 3,5-Diethyl-morpholinogruppe,
für R₃ die der 2-Hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxy-n-propyl-, 2-Hydroxy-isopropyl-, 3-Hydroxy-propyl-, 4-Hydroxy-n-butyl-, 2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl-, 5-Hydroxy-n-pentyl-, 6-Hydroxy-n-hexyl-, 2,3-Dihydroxy-n-propyl-, Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder Isopropylgruppe,
für R₄ die der Benzyl-, 2-Phenyl-ethyl-, 2-Phenyl-n-propyl-, 3-Phenyl-propyl-, 2-Hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxy-n-propyl-, 3-Hydroxy-propyl-, 4-Hydroxy-n-butyl- oder 2-Hydroxy-2-methyl-n-propylgruppe und
für R₅ die des Wasserstoffatoms oder der Methylgruppe in Betracht.
- Hierbei sind die Pteridine der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel I neu, in denen
n die Zahl 0 oder 1,
R₂ und R₇, die gleich sind, jeweils eine in 2- oder in 2- und 6-Stellung durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Morpholinogruppe oder eine 3,5-Dimethyl-piperidinogruppe,
R₃ eine 2-Hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxy-n-propyl-, 2,3-Dihydroxy-n-propyl- oder 2-Hydroxy-2-methyl-n-propylgruppe,
R₄ eine 2-Hydroxy-2-methyl-n-propylgruppe und
R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe
oder, wenn n die Zahl 0 und R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellen,
R₂ und R₇, die gleich sind, jeweils eine 2,6-Dimethyl- oder 2,6-Diethylmorpholinogruppe,
R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N-Alkyl-phenylalkylaminogruppe, in welcher der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine N-Benzyl-ethanolamino-, N-Ethyl-ethanolamino-, N-Ethyl-isopropanolamino-, Ethanol-isopropanolamino- oder N-(2,3-Dihydroxy-n-propyl)-ethanolaminogruppe oder
einer der Reste R₂ oder R₇ eine Morpholinogruppe,
der andere der Reste R₂ oder R₇ eine 2,6-Dimethyl- oder 2,6-Diethylmorpholinogruppe und
R₃ und R₄ zusammen eine N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolaminogruppe oder,
wenn n die Zahl 0 und R₅ eine Methylgruppe darstellen,
R₂ und R₇ jeweils eine 2-Methyl-morpholinogruppe,
R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Ethanol-isopropanolaminogruppe bedeuten,
deren optische und geometrische Isomere sowie deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.
- Die vorstehend erwähnten neuen Pteridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Pteridine enthaltende Arzneimittel sind ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung.
- Bevorzugte Pteridine der obigen allgemeinen Formel I sind hierbei diejenigen, in denen
n die Zahl 0,
R₂ und R₇, die gleich oder verschieden sein können, eine Piperidino-, 3,5-Dimethyl-piperidino-, Morpholino-, 2-Methyl-morpholino-, 2,6-Dimethyl-morpholino-, cis-2,6-Dimethyl-morpholino- oder trans-2,6-Dimethyl-morpholinogruppe,
R₃ eine Methyl-, Ethyl-, Benzyl-, 2-Hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxy-n-propyl-, 2,3-Dihydroxy-n-propyl- oder 2-Methyl-2-hydroxy-n-propylgruppe,
R₄ eine 2-Hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxy-n-propyl- oder 2-Methyl-2-hydroxy-n-propylgruppe und
R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,
deren optische und geometrische Isomere sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, wobei die Verbindungen
- 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-(N-Ethyl-ethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin, 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-benzyl-pteridin,
4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-(o-tolyl)-pteridin,
4-[Bis(2-hydroxy-2-methyl-n-propyl)-amino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-(2,3-Dihydroxy-n-propyl-ethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(3,5-dimethyl-piperidino)-6-phenyl-pteridin,
4-(N-Ethanol-benzylamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(cis-2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin,

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-7-(2,6-dimethyl-morpholino)-2-morpholino-6-phenyl-
pteridin und

4-(N-Ethyl-benzylamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin
neu sind.

5 Bevorzugte neue Verbindungen sind Jedoch diejenigen, in denen
n die Zahl 0,

R₂ und R₇ jeweils eine 2,6-Dimethyl-morpholinogruppe oder
einer der Reste R₂ oder R₇ eine Morpholinogruppe und
der andere der Reste R₂ oder R₇ eine 2,6-Dimethyl-morpholinogruppe,

10 R₃ und R₄ zusammen eine N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolaminogruppe und
R₅ ein Wasserstoffatom bedeuten.

Erfindungsgemäß haben sich folgende Pteridine als besonders wirksam erwiesen:

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-(N-Ethyl-ethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
15 4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-(Diethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-benzyl-pteridin,
4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
20 4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-(o-tolyl)-pteridin,
4-(N-Benzyl-ethanolamino)-2,7-dimorpholino-6-phenyl-pteridin,
4-[Bis(2-hydroxy-2-methyl-n-propyl)-amino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-(2,3-Dihydroxy-n-propyl-ethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin
4-(Diethanolamino)-2,7-dipiperidino-6-phenyl-pteridin,
25 4-(Diethanolamino)-2,7-dimorpholino-6-phenyl-pteridin,
4-(N-Ethyl-ethanolamino)-2,7-dimorpholino-6-phenyl-pteridin,
4-(N-Methyl-ethanolamino)-2,7-dimorpholino-6-phenyl-pteridin,
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(3,5-dimethyl-piperidino)-6-phenyl-pteridin,
4-(N-Ethanol-benzylamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
30 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(cis-2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(trans-2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-7-morpholino-6-phenyl-
pteridin und
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-7-(2,6-dimethyl-morpholino)-2-morpholino-6-phenyl-
35 pteridin,

sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.

Beispielsweise wurde die Sensibilisierung durch die Verbindungen

A = 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl morpholino)-6-phenyl-pteridin,
40

B = 4-Ethyl-ethanolamino-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,

C = 4-Ethanol-isopropanolamino-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,

D = 4-Diethanolamino-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin und

E = 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(cis-2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-
pteridin am Beispiel von gegen Adriamycin resistenten Zellen wie folgt geprüft:

45 Proliferierende, adriamycinresistente S 180 Maus Sarcomazellen werden in Anwesenheit unterschiedlicher Konzentrationen Testsubstanzen für sechs Tage kultiviert. Zytotoxisch oder zytostatisch wirkende Konzentrationen der Testsubstanzen werden durch vermindertes Zellwachstum oder durch das Absterben der Zellen angezeigt. Endpunkt des Assays ist die Zahl der lebenden Zellen pro Kultur, die indirekt ermittelt wird, indem die Eigenschaft vitaler Zellen, den Farbstoff MTT [= 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid] zum farbigen Formazan zu reduzieren, ausgenutzt wird. Als IC₅₀ wird die
50 Konzentration einer Testsubstanz bezeichnet, welche die Zahl der vitalen Zellen pro Kulturgefäß auf 50 % der unbehandelten Kontrolle reduziert. Die Testsubstanzen werden sowohl in Abwesenheit von Adriamycin als auch in Anwesenheit einer unter Kulturbedingungen nicht proliferationshemmend wirkenden Menge Adriamycin getestet. Pro Testsubstanz erhält man daher zwei IC₅₀-Werte, einen in Anwesenheit (IC₅₀ ADR), den anderen in Abwesenheit (IC₅₀) von Adriamycin. Die Differenz der Zehnerlogarithmen der beiden
55 IC₅₀-Werte: Δ = 1gIC₅₀-1gIC₅₀ ADR ist ein Maß für die Erhöhung der Zytotoxizität der Testsubstanz durch Adriamycin.

Versuchungsdurchführung:

Exponentiell wachsende, adriamycinresistente oder adriamycinsensitive S 180-Zellen werden in 96-Loch Flachboden-Mikrotiterplatten zu 2000 Zellen pro Loch in 100 µl Wachstumsmedium (RPMI-1640, das 10 % fötales Rinderserum enthält) ausplattiert. Die Kulturplatten werden im Brutschrank bei 37 °C, 5 % CO₂ und 100 % relativer Luftfeuchtigkeit inkubiert. Nach 24 Stunden werden pro Loch 50 µl Wachstumsmedium, das unterschiedliche Konzentrationen an Testsubstanz enthält, und 50 µl Wachstumsmedium mit oder ohne Adriamycin hinzugefügt. Im Anschluß an eine weitere sechstägige Kultivierung werden 50 µl Tetrazoliumsalzlösung [5 mg 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid pro ml Phosphat-gepufferter Salinellösung, vor Gebrauch 1:5 (v/v) mit RPMI-1640 verdünnt] in jedes Loch pipettiert. Nach vier Stunden Inkubation wird das Kulturmedium vorsichtig abgesaugt und intrazellulär gebildetes Formazan durch 150 µl Dimethylsulfoxid pro Loch solubilisiert. Die Platten werden kurz geschüttelt und die optische Dichte bei 570 nm mit einem Photometer wie einem Dynatech MR-600-Gerät gemessen. Die Bildung des farbigen Formazans durch Reduktion des Tetrazoliumsalzes ist proportional der Zahl der lebenden Zellen. Die Mittelwerte von Dreifach-Bestimmungen wurden bei der Berechnung der IC₅₀-Werte verwendet (Verdünnungsstufe: 1:2).

Tabelle 1

Substanz	IC ₅₀ [µg/ml] Adriamycin in ng/ml		lg $\frac{IC_{50}}{IC_{50} \text{ 25 ng Adriamycin}}$
	0	25	
A	20,69	1,49	1,14
B	> 31,60	4,43	> 0,85
C	12,85	3,77	0,53
D	14,37	5,78	0,40
E	7,50	0,50	1,18

Tabelle 2

Substanz	IC50 [$\mu\text{g/ml}$] Adriamycin in ng/ml		$\lg \frac{\text{IC50}}{\text{IC50, 100 ng Adriamycin}}$
	0	100	
A	20,69	< 0,50	> 1,61
B	> 31,60	0,77	> 1,61
C	12,85	0,82	1,20
D	14,37	1,57	0,96
E	7,50	0,10	1,88

Die Pteridine der obigen allgemeinen Formel I weisen somit eine ausgeprägte Sensibilisierung auf adriamycinresistente Sarcomazellen auf und eignen sich daher in Kombination mit Vinca Alkaloiden, Epipodophyllotoxinen oder Antibiotica wie Daunorubicin, Doxorubicin, Bleomycin, Mithramycin oder Mitomycin zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen, um deren Resistenz gegenüber einer diesbezüglichen Chemotherapie aufzuheben und somit die Remission der gegenüber diesen Substanzen resistenten Tumoren zu bewirken. Bei gegenüber den erwähnten Chemotherapeutica sensiblen Tumoren verhindern die Pteridine der Formel I also zusammen mit dem Chemotherapeuticum, daß therapieresistente Tumorzellsubpopulationen die Therapie überleben und zum Rezidiv führen können.

Die Application der Pteridine, die überdies gut verträglich sind, erfolgt getrennt oder kombiniert mit einem in der üblichen Dosis applizierten Chemotherapeuticum; die Dosis des eingesetzten Pteridins liegt hierbei zwischen 1 und 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag, vorzugsweise zwischen 3 bis 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag, verteilt auf 1 bis 4 Einzeldosen.

Kombiniert mit einem entsprechenden Chemotherapeuticum kommt hierbei eine intravenöse Darreichungsform wie Ampullen und bei einer getrennten Application eine parallele Darreichungsform von Tabletten, Dragees, Suspensionen, Säfte, Kapseln oder Zäpfchen in Betracht.

Auf Grund des literaturbekannten Applicationsschemas der bei der Chemotherapie von neoplastischen Erkrankungen eingesetzten Naturprodukte (siehe Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Macmillan Publishing Company, New York, 7. Auflage, Seiten 1240-1247 und 1277-1289 (1985)) erfolgt die erste Application eines Pteridins der Formel I oder dessen physiologisch verträglichem Säureadditionssalz zweckmäßigerweise zusammen mit oder vor dem verwendeten Chemotherapeuticum bzw. mit oder vor einer Kombination mehrerer Chemotherapeutica, die mindestens eines der vorstehend erwähnten Chemotherapeutica enthält (siehe DeVita et al. in "Cancer, Principles & Practice of Oncology", 2nd Edition, J. B. Lippincott Company Philadelphia).

Die übrigen Applikationen eines Pteridins der Formel I oder dessen physiologisch verträglichem Säureadditionssalzes können den Umständen entsprechend peroral oder ebenfalls intravenös erfolgen.

Eine erfindungsgemäß für die i.v.-Application geeignete Kombination enthält somit zweckmäßigerweise 1 bis 25 mg/kg, vorzugsweise 1 bis 20 mg/kg Körpergewicht, eines Pteridins der Formel I oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalz und ein geeignetes Chemotherapeuticum oder eine Kombination verschiedener geeigneter Chemotherapeutica, z. B.

0.1 - 0.15 mg/kg Vinblastin alle 7 Tage, wobei die Dosis abhängig vom Grad der Nebenwirkungen in Stufen von 0.05 mg/kg erhöht werden kann,

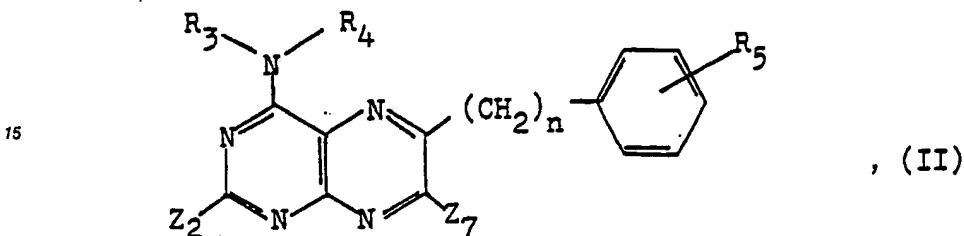
ca. 2 mg/m² Körperoberfläche Vincristin alle 7 Tage bei juveniler Leukämie, wobei bei Erwachsenen die Therapie vorzugsweise mit 0.01 mg/kg alle 7 Tage beginnt und je nach der Verträglichkeit bis auf 0.02 - 0.05 mg/kg gesteigert werden kann,

3 - 4 mg/m² Körperfläche Vindesin alle 7 Tage,

25 - 30 $\mu\text{g/kg}$ Mithramycin täglich oder alle 2 Tage,

- 60 - 75 mg/m² Körperoberfläche Adriamycin alle 21 Tage,
 30 - 60 mg/m² Körperoberfläche Daunorubicin täglich für 3 Tage,
 10 - 15 µg/kg Dactinomycin täglich für 5 Tage,
 50 - 100 mg/m² Körperoberfläche Etoposid täglich für 5 Tage und
 30 mg/m² Körperoberfläche Teniposid täglich bis 5 Tage,
 wobei jeweils nach einer 10-tägigen Pause sich 6 - 10 Behandlungszyklen anschließen.
 Die Pteridine der allgemeinen Formel I werden in der CA-A-912.558, US-A-3.557.105 und US-A-3.574.206 beschrieben oder können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden.
 Die neuen Pteridine der obigen Formel I erhält man durch Umsetzung eines Pteridins der Formel

10



20

- in der
 R₃ bis R₅ und n wie eingangs definiert sind,
 einer der Reste Z₂ oder Z₇ eine nukleophil austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellt und
 der andere der Reste Z₂ oder Z₇ die für R₂ oder R₇ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder ebenfalls eine nukleophil austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel
 H - X (III)

in der

- X die für R₂ oder R₇ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Dimethylsulfoxid oder Dimethylglycoläther bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen der Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels oder in der Schmelze durchgeführt. Hierbei kann die Verwendung eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat, Triäthylamin oder Pyridin von Vorteil sein.

Die erfindungsgemäß erhaltenen neuen Verbindungen lassen sich in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren überführen. Als Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoff verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II und III sind zum größten Teil bekannt (siehe CA-A-912.558, US-A-3.557.105 und US-A-3.574.206) bzw. man erhält diese nach den in der US-A-2.940.972 oder gemäß den in den vorstehend erwähnten Patentschriften beschriebenen Verfahren.

Enthalten die Verbindungen der Formel I mindestens ein chirales Zentrum, so lassen sich diese mittels üblichen Methoden in ihre Enantiomeren auftrennen, beispielsweise durch Säulenchromatographie an einer chiralen Phase oder durch Kristallisation mit optisch aktiven Säuren, z.B. mit D- oder L-Monomethylweinsäure, D- oder L-Diacetyl-weinsäure, D- oder L-Weinsäure, D- oder L-Milchsäure oder D- oder L-Camphersäure.

Außerdem können die Verbindungen der Formel I, sofern diese mindestens ein geometrisches Zentrum wie eine durch zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe enthalten, insbesondere jedoch mindestens eine 2,6-Dimethyl-morpholinogruppe, mittels üblichen Methoden, beispielsweise durch Chromatographie, in ihre cis-/trans-Isomere aufgetrennt werden oder vorliegen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

55

Beispiel 1

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

a) 2,7-Dichlor-4-[N-(2-hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-6-phenyl-pteridin

5

15,5 g (0,005 Mol) 2,4,7-Trichlor-6-phenyl-pteridin werden in 100 ml Aceton gelöst und mit 13,3 g (0,1 Mol) N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamin versetzt. Nach 20-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird die entstehende Suspension mit 200 ml Wasser versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol/Wasser = 95 : 5 kristallisiert.

10

Ausbeute: 19,9 g (97 % der Theorie)
Schmelzpunkt: 145 - 147 ° C.

b) 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

15

2,0 g (0,005 Mol) 2,7-Dichlor-4-[N-(2-hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-6-phenyl-pteridin werden in 20 ml Dioxan gelöst und mit 3,5 g (0,08 Mol) 2,6-Dimethyl-morpholin 30 Minuten lang am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung in Wasser gegossen, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Essigsäureethylester umkristallisiert.

20

Ausbeute: 2,4 g (84 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 191 - 194 ° C.

Beispiel 2

25

4-(N-Ethyl-ethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

Hergestellt aus 4-(N-Ethyl-ethanolamino)-2,7-dichlor-6-phenyl-pteridin und 2,6-Dimethyl-morpholin analog Beispiel 1.

30

Ausbeute: 81 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 128 - 138 ° C (Ethanol).

Beispiel 3

35

4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

Hergestellt aus 4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-dichlor-6-phenyl-pteridin und 2,6-Dimethyl-morpholin analog Beispiel 1.

40

Ausbeute: 60 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 192 - 193 ° C (Methanol/Wasser = 4 : 1).

Beispiel 4

45

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

Hergestellt aus 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-dichlor-6-phenyl-pteridin und 2-Methyl-morpholin analog Beispiel 1.

50

Ausbeute: 74 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 143 - 147 ° C (Essigester/Petrolether).

Beispiel 5

55

4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-benzyl-pteridin

Hergestellt aus 4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-dichlor-6-benzyl-pteridin und 2-Methyl-morpholin analog Beispiel 1.

- 5 Ausbeute: 55 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 100 - 105 ° C.

Beispiel 6

10

4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-(o-tolyl)-pteridin

Hergestellt aus 4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-dichlor-6-(o-tolyl)-pteridin und 2-Methyl-morpholin analog Beispiel 1.

- 15 Ausbeute: 85 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 105 - 110 ° C (Umfällung aus 0,1 N Salzsäure).

20 Beispiel 7

4-[Bis(2-hydroxy-2-methyl-n-propyl)-amino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

- 25 Hergestellt aus 4-[Bis(2-hydroxy-2-methyl-n-propyl)-amino]-2,7-dichlor-6-phenyl-pteridin und 2,6-Dimethyl-morpholin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 46 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 122 - 127 ° C (Umfällung aus 0,1 N Salzsäure).

30

Beispiel 8

4-(2,3-Dihydroxy-n-propyl-ethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

35

Hergestellt aus 4-(2,3-Dihydroxy-n-propyl-ethanolamino)-2,7-dichlor-6-phenyl-pteridin und 2,6-Dimethyl-morpholin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 76 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 105 - 115 ° C (Umfällung aus 0,1 N Salzsäure).

40

Beispiel 9

45 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(3,5-dimethyl-piperidino)-6-phenyl-pteridin

Hergestellt aus 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-dichlor-6-phenyl-pteridin und 3,5-Dimethyl-piperidin analog Beispiel 1.

- 50 Ausbeute: 50 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 206-209 ° C

Beispiel 10

55

4-(N-Ethanol-benzylamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

Hergestellt aus 4-(N-Ethanol-benzylamino)-2,7-dichlor-6-phenyl-pteridin und 2,6-Dimethyl-morpholin

analog Beispiel 1.
Ausbeute: 34 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 200-202 °C

5

Beispiel 11

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(cis-2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

10

Hergestellt aus 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-dichlor-6-phenyl-pteridin und cis-2,6-Dimethyl-morpholin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 60 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 206-209 °C (Isopropanol)

15

Beispiel 12

20 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin

a) 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-7-chlor-6-phenyl-pteridin

25

2,0 g (5 mMol) 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-dichlor-6-phenyl-pteridin werden in 30 ml Dioxan gelöst und mit 1,25 ml (10 mMol) 2,6-Dimethyl-morpholin 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Lösung auf Wasser gegeben und der erstarrte Niederschlag abgesaugt, in Methylenchlorid gelöst, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit

30

Chloroform/Methanol = 95:5 chromatographiert.

Ausbeute: 1,1 g (45 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 125 °C

35

b) 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin

Hergestellt aus 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-7-chlor-6-phenyl-pteridin und Morpholin analog Beispiel 1.

40

Ausbeute: 93 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 125 °C

Beispiel 13

45

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-7-(2,6-dimethyl-morpholino)-2-morpholino-6-phenyl-pteridin

50

a) 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2-morpholino-7-chlor-6-phenyl-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 12a) aus 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-dichlor-6-phenyl-pteridin und Morpholin.

55

Ausbeute: 64 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 152-155 °C

b) 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-7-(2,6-dimethyl-morpholino)-2-morpholino-6-phenyl-pteridin

- Hergestellt aus 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2-morpholino-7-chlor-6-phenyl-pteridin und 2,6-Dimethyl-morpholin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 54 % der Theorie,
Schmelzpunkt: Sintern bei 125 °C

10 Beispiel 14

4-(N-Ethyl-benzylamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

- Hergestellt aus 4-(N-Ethyl-benzylamino)-2,7-dichlor-6-phenyl-pteridin und 2,6-Dimethyl-morpholin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 63 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 96 °C

20

25

30

35

Beispiel I	
Dragées mit 75 mg 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin	
1 Dragéekern enthält:	
Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
	<u>230,0 mg</u>

40 Herstellung:

- Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettierrmaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettierrmaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.
Kerngewicht: 230 mg
Stempel: 9 mm, gewölbt
Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Film-dragees werden mit Bienenwachs gegläntzt.
Dragéegewicht: 245 mg.

55

Beispiel II	
Tabletten mit 100 mg 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin	
Zusammensetzung:	
1 Tablette enthält:	
Wirkstoff	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>220,0 mg</u>

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50 °C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel III	
Tabletten mit 150 mg 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin	
Zusammensetzung:	
1 Tablette enthält:	
Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	<u>300,0 mg</u>

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen. Das bei 45 °C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

5

10

15

Beispiel IV		
Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin		
1 Kapsel enthält:		
Wirkstoff		150,0 mg
Maisstärke getr.	ca.	180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca.	87,0 mg
Magnesiumstearat		3,0 mg
	ca.	420,0 mg

20 Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

25

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

30

35

40

Beispiel V	
Suppositorien mit 150 mg 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin	
1 Zäpfchen enthält:	
Wirkstoff	150,0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	840,0 mg
	<u>2 000,0 mg</u>

45 Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

50

55

Beispiel VI		
Suspension mit 50 mg 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamin- o]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pter- idin		
100 ml Suspension enthalten:		
Wirkstoff		1,0 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz		0,1 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester		0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester		0,01 g
Rohrzucker		10,0 g
Glycerin		5,0 g
Sorbitlösung 70%ig		20,0 g
Aroma		0,3 g
Wasser dest.	ad	100 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70 ° C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester webei Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert. 5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel VII		
Ampullen mit 10 mg 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-eth- anolamino]-2,7-bis(cis-2,6-dimethyl-mo- rpholino)-6-phenyl-pteridin		
Zusammensetzung:		
Wirkstoff		10,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad	2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt. Die Sterilisation erfolgt durch 20 minütiges Erhitzen auf 121 ° C.

Beispiel VIII		
Ampullen mit 50 mg 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin		
Zusammensetzung:		
Wirkstoff		50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad	10,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt. Die Sterilisation erfolgt durch 20 minütiges Erhitzen auf 121 °C.

Beispiel IX	
Trockenampullen mit 10 mg Doxorubicin und 10 mg 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin	
Zusammensetzung der Trockenampulle:	
Doxorubicin	10,0 mg
Wirksubstanz	10,0 mg

Herstellung:

Die beiden Wirksubstanzen werden in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, sterilfiltriert und lyophilisiert.

Die Lösungsmittelampulle enthält 5 ml Kochsalzlösung.

Vor der Anwendung wird das Lyophilisat in der sterilen physiologischen Kochsalzlösung gelöst.

Beispiel X	
Trockenampullen mit 50 mg Doxorubicin und 50 mg 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin	
Zusammensetzung der Trockenampulle:	
Doxorubicin	50,0 mg
Wirksubstanz	50,0 mg

Herstellung:

Die beiden Wirksubstanzen werden in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, sterilfiltriert und lyophilisiert.

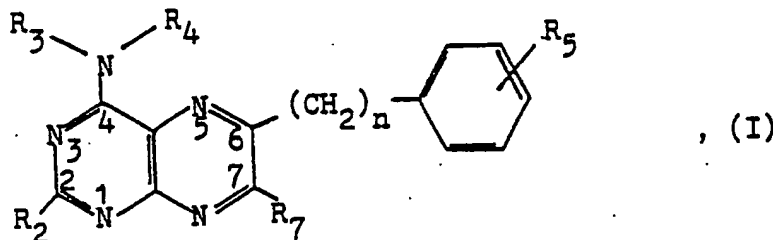
Die Lösungsmittelampulle enthält 25 ml Kochsalzlösung.

Vor der Anwendung wird das Lyophilisat in der sterilen physiologischen Kochsalzlösung gelöst.

Selbstverständlich können alle übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I als Wirkstoffe in den vorstehenden galenischen Zubereitungen eingesetzt werden.

Ansprüche

1. Arzneimittel, enthaltend ein Pteridin der Formel



in der

n die Zahl 0 oder 1,

R₃ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, in welcher mit Ausnahme des zum Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatoms ein oder zwei Kohlenstoffatome durch eine Hydroxygruppe substituiert sind, und

R₄ eine Benzylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, in welcher mit Ausnahme des zum Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatoms ein Kohlenstoffatom durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, oder

R₅ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und

R₆ eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R₂ und R₇, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe, und

R₈ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten, eines seiner geometrischen oder optischen Isomeren sowie dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit einer anorganischen oder organischen Säure und mindestens ein Chemotherapeuticum aus der Reihe der Naturprodukte.

2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Chemotherapeuticum Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Etoposid, Teniposid, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Bleomycin, Mithramycin oder Mitomycin verwendet wird.

3. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein
 5 Pteridin der Formel I gemäß Anspruch 1 oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalz zusammen mit einem Chemotherapeuticum aus der Reihe der Naturprodukte in einen oder mehrere inerte übliche Träger eingearbeitet wird.

4. Verwendung der Pteridine der Formel I gemäß Anspruch 1 oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Verhinderung der primären und
 10 sekundären Resistenz bei der Chemotherapie mit einem Chemotherapeuticum aus der Reihe der Naturprodukte geeignet ist.

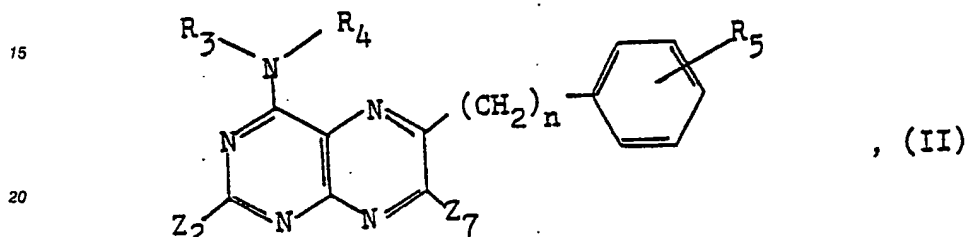
5. Pteridine der Formel I, in der
 n die Zahl 0 oder 1,
 R₂ und R₇, die gleich sind, jeweils eine in 2- oder in 2- und 6-Stellung durch eine Methyl- oder Ethylgruppe
 15 substituierte Morpholinogruppe oder eine 3,5-Dimethyl-piperidinogruppe,
 R₃ eine 2-Hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxy-n-propyl-, 2,3-Dihydroxy-n-propyl- oder 2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl-
 gruppe,
 R₄ eine 2-Hydroxy-2-methyl-n-propylgruppe und
 R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe
 20 oder, wenn n die Zahl 0 und R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellen,
 R₂ und R₇, die gleich sind, jeweils eine 2,6-Dimethyl- oder 2,6-Diethylmorpholinogruppe,
 R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N-Alkyl-phenylalkylaminogruppe,
 in welcher der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine N-Benzyl-ethanolamino-, N-
 Ethyl-ethanolamino-, N-Ethyl-isopropanolamino-, Ethanol-isopropanolamino- oder N-(2,3-Dihydroxy-n-pro-
 25 pyl)-ethanolaminogruppe oder
 einer der Reste R₂ oder R₇ eine Morpholinogruppe,
 der andere der Reste R₂ oder R₇ eine 2,6-Dimethyl- oder 2,6-Diethylmorpholinogruppe und
 R₃ und R₄ zusammen eine N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolaminogruppe oder,
 wenn n die Zahl 0 und R₅ eine Methylgruppe darstellen,
 30 R₂ und R₇ jeweils eine 2-Methyl-morpholinogruppe,
 R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Ethanol-isopropanolaminogruppe
 bedeuten,
 deren optische und geometrische Isomere sowie deren Säureadditionssalze.

6. Pteridine der Formel I gemäß Anspruch 5, in der
 35 R₂, R₃, R₄ und R₇ wie im Anspruch 5 definiert sind,
 n die Zahl 0 und
 R₅ ein Wasserstoffatom bedeuten, deren optische und geometrische Isomere und deren Säureadditionssal-
 ze.

7. Pteridine gemäß Anspruch 5:
 40 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 4-(N-Ethyl-ethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-benzyl-pteridin,
 45 4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-(o-tolyl)-pteridin,
 4-[Bis(2-hydroxy-2-methyl-n-propyl)-amino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 4-(2,3-Dihydroxy-n-propyl-ethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(3,5-dimethyl-piperidino)-6-phenyl-pteridin,
 4-(N-Ethanol-benzylamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 50 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(cis-2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-7-morpholino-6-phenyl-
 pteridin,
 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-7-(2,6-dimethyl-morpholino)-2-morpholino-6-phenyl-
 pteridin,
 55 4-(N-Ethyl-benzylamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin
 und deren Säureadditionssalze.

8. Pteridine der Formel I gemäß Anspruch 5, in der
 n und R₅ wie im Anspruch 6 definiert sind,

- R_2 und R_7 jeweils eine 2,6-Dimethyl-morpholinogruppe oder einer der Reste R_2 oder R_7 eine Morpholinogruppe und der andere der Reste R_2 oder R_7 eine 2,6-Dimethyl-morpholinogruppe, R_3 und R_4 zusammen eine N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolaminogruppe bedeuten, deren optische und geometrische Isomere und deren Säureadditionssalze.
9. 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin, dessen optische und geometrische Isomere und dessen Säureadditionssalze.
10. Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 5 bis 9.
11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß ein Pteridin der Formel



- in der
- R_3 bis R_5 und n wie in den Ansprüchen 5 bis 9 definiert sind, einer der Reste Z_2 oder Z_7 eine nukleophil austauschbare Gruppe darstellt und der andere der Reste Z_2 oder Z_7 die für R_2 oder R_7 in den Ansprüchen 5 bis 9 erwähnten Bedeutungen besitzt oder ebenfalls eine nukleophil austauschbare Gruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel
- $H - X$ (III)
- in der
- X die für R_2 oder R_7 in den Ansprüchen 5 bis 9 erwähnten Bedeutungen besitzt, umgesetzt wird und eine so erhaltene Verbindung anschließend gewünschtenfalls in ihre optische und geometrische Isomere aufgetrennt wird und/oder
- eine so erhaltene Verbindung in ihr Säureadditionssalz, insbesondere in ihr physiologisch verträgliches Säureadditionssalz, übergeführt wird.
12. Arzneimittel, enthaltend ein Pteridin nach mindestens einem der Ansprüche 5 bis 9 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 10 neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß ein Pteridin nach mindestens einem der Ansprüche 5 bis 9 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 10 in einen oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln eingearbeitet wird.
14. Verwendung eines Pteridins nach mindestens einem der Ansprüche 5 bis 9 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 10 zur Herstellung eines Arzneimittels.